DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-42-45

Оценка эффективности пренатальной диагностики у женщин с постнатально диагностированными хромосомными аберрациями у детей

Ю.А. Дударева[1], А.А. Шипилов[2]

[1]ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул, Россия
[2]КГБУЗ «АККПЦ», Барнаул, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *оценить эффективность пренатальной диагностики у женщин с постнатально диагностированными хромосомными аберрациями у детей.*

Материал и методы: *проведено описательное поперечное ретроспективное исследование, в ходе которого изучены данные медицинской документации, акушерско-гинекологической базы данных, результатов пренатального скрининга женщин — жительниц Алтайского края, родивших детей с хромосомными аберрациями (ХА) за период 2017–2019 гг. Обследование включало также расчет индивидуального риска хромосомной патологии плода с помощью программ Astraia и PRISCA.*

Результаты исследования: *за указанный период в Алтайском крае родилось 69 детей с ХА, большинство (90,0%) — с синдромом Дауна, при этом девочек родилось в 1,7 раза больше, чем мальчиков. Средний возраст женщин, родивших детей с постнатально установленной хромосомной патологией, составил 35 лет, при этом в 4,3% случаев возраст матери на момент рождения ребенка был 21,3 года, в 40,6% — 31,2 года. Каждая вторая женщина (55,1%) была старше 35 лет. Ретроспективный анализ патологических пренатальных маркеров и автоматизированный расчет индивидуального риска показали, что в 79,7% случаев риск хромосомной патологии плода был средний или высокий, при такой степени риска можно установить диагноз пренатально, и лишь в 20,3% случаев отсутствовали эхографические и биохимические маркеры хромосомной патологии плода. В 20,3% случаев отсутствовал ранний пренатальный скрининг в связи с поздней явкой беременных в женскую консультацию. Наибольшую эффективность в качестве пренатальных маркеров ХА показали эхомаркеры, выявленные врожденные пороки развития и результаты биохимического обследования во II триместре.*

Заключение: *соблюдение технологии пренатального обследования для выявления хромосомной патологии плода позволит своевременно установить диагноз, предоставляя семье право решать вопрос о целесообразности пролонгирования беременности.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *пренатальный скрининг, хромосомная патология, врожденные пороки развития, кариотипирование, медико-генетическое консультирование, неинвазивный пренатальный тест.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Дударева Ю.А., Шипилов А.А. Оценка эффективности пренатальной диагностики у женщин с постнатально диагностированными хромосомными аберрациями у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):42–45. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-42-45.*

Efficacy of prenatal diagnostic in mothers of children with chromosomal aberrations diagnosed postnatally

Yu.A. Dudareva[1], A.A. Shipilov[2]

[1]Altay State Medical University, Barnaul, Russian Federation
[2]Altay Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: *to assess the efficacy of prenatal screening in women those children were diagnosed with chromosomal aberrations postnatally.*

Patients and Methods: *this descriptive cross-sectional retrospective study was performed to analyze medical records, obstetric gynecological database, and the results of prenatal screening in women (Altay Region residents) who gave birth to children with chromosomal aberrations in 2017–2019. The examination also included the calculation of the individual risk of fetal chromosomal aberrations using Astraia and PRISCA software.*

Results: *in 2017–2019, sixty-nine children with chromosomal aberrations were born in the Altay Region. Most (90%) children were diagnosed with Down's syndrome. More girls were born than boys (1.7:1). The mean age of women who gave birth to children with chromosomal aberrations diagnosed postnatally was 35 years. In 4.3%, mean mother's age was 21.3 years. In 40.6%, mean mother's age was 31.2 years. Every second woman (55.1%) was older than 35 years. A retrospective analysis of pathological prenatal markers and automated calculation of individual risk have demonstrated that the risk of fetal chromosomal aberrations was moderate to high in 79.7%. In this risk score, the diagnosis can be verified prenatally. Sonographic and biochemical markers of fetal chromosomal aberrations were lacking in 20.3%. Early prenatal screening was not performed in 20.3% due to late referral to the maternity clinic. Sonographic markers, diagnosed congenital anomalies, and biochemical tests in the second trimester were the most effective prenatal markers of chromosomal aberrations.*

Conclusions: *following the technology of prenatal screening to identify fetal chromosomal aberrations allows for verifying the diagnosis and granting the families the right to decide on the utility to prolong pregnancy.*

KEYWORDS: *prenatal screening, chromosomal aberrations, congenital anomalies, karyotyping, genetic counseling, noninvasive prenatal testing.*
FOR CITATION: *Dudareva Yu.A., Shipilov A.A. Efficacy of prenatal diagnostic in mothers of children with chromosomal aberrations diagnosed postnatally. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):42–45. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-42-45.*

Введение

Проблема пренатальной диагностики врожденных пороков развития (ВПР) и хромосомной патологии плода в настоящее время остается актуальной, несмотря на повсеместное введение скрининговых программ для выявления данной патологии [1]. Заболеваемость детей первого года жизни, связанная с врожденными аномалиями (ВПР), деформациями и хромосомными нарушениями, за последние годы значительно выросла. Так, если в 2005 г. данный показатель составил 84,7 тыс. (из зарегистрированных 3625,4), то в 2010 г. — 125,3 (из 4419,3), в 2017 г. — 139,7 (из 4454,7), в 2018 г. — 141,4 (из 4260,3) [2].

Значимость пренатальной диагностики хромосомных синдромов неоспорима, так как рождение ребенка с хромосомными аберрациями (ХА), не диагностированными пренатально, не только создает психоэмоциональные проблемы, но и сопровождается социально-экономическими потерями в семье и обществе [3]. В настоящее время в России проводится пренатальный скрининг беременных на наиболее частые ХА, такие как трисомия по хромосомам 21, 18, 13, который включает первый ультразвуковой (УЗ) скрининг в 11,0–13,6 нед. на экспертном уровне с одновременным исследованием биохимических маркеров (ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (PAPP-A) и свободная β-субъединица хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ)) [4, 5].

На сегодняшний день пренатальным скринингом охвачено около 83–88% беременных, несмотря на это, рождение детей с хромосомной патологией не имеет тенденции к снижению как в России, так и в мире в целом [6, 7].

Цель исследования: оценить эффективность пренатальной диагностики у женщин с постнатально диагностированными ХА у детей.

Материал и методы

Проведено описательное поперечное ретроспективное исследование с использованием данных медицинской документации, базы данных результатов пренатального скрининга 69 женщин, родивших детей с ХА за последние 3 года (2017–2019 гг.) в Алтайском крае. Следует отметить, что диагнозы не были установлены на этапе пренатальной диагностики. Исследование проводилось на основании сведений, предоставленных Алтайской межрегиональной медико-генетической консультацией (г. Барнаул) и центром пренатальной диагностики КГБУЗ «АККПЦ» (г. Барнаул) за период 2017–2019 гг.

Проведен подробный анализ пренатальных факторов риска хромосомной патологии согласно общепринятым подходам к проведению пренатального обследования [4–7].

Обследование включало расчет индивидуального риска хромосомной патологии плода с помощью программного обеспечения Astraia на модуле, разработанном Фондом медицины плода (FMF) [5–7]. Риск определялся как высокий при пороговой отсечке 1:100 и выше, в дальнейшем в ходе медико-генетического консультирования решался вопрос о проведении инвазивных методов диагностики (биопсии ворсин хориона, кордоцентеза). В рамках автоматизированной программы Astraia расчет риска в I триместре проводится на основании анамнестических данных, результатов биохимического скрининга (PAPP-A и β-ХГЧ) и УЗ-маркеров ХА (расширение воротникового пространства, гипоплазия или отсутствие изображения носовых костей и др.), установленных в 11,0–13,6 нед. на экспертном уровне.

Далее осуществлялось второе скрининговое УЗИ в сроке гестации 19,0–21,6 нед. При отсутствии первого пренатального скрининга и расчета риска или при наличии дополнительных показаний, которые определялись в рамках медико-генетического консультирования, рассчитывали индивидуальный риск по результатам обследования, проведенного во II триместре. Данное обследование включало второй биохимический скрининг в 16–18 нед. (α-фетопротеин, ХГЧ, эстриол) и УЗИ в 18–21 нед., с последующим программным комплексным расчетом индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией (PRISCA-2), и при наличии пороговой отсечки 1:250 рекомендовались инвазивные методы пренатальной диагностики. Показанием к проведению инвазивных методов исследования также являлись ВПР, которые можно рассматривать как фенотипическое проявление ХА у плода, так и в качестве самостоятельной патологии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ Microsoft office (Word 2007, Excel 2007), пакета прикладных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США). Для расчета и анализа качественных показателей использовали абсолютное число и долю этих значений (отношение числа обследованных пациенток, обладающих изучаемым признаком, к общему числу пациенток). Значения долевых показателей представлены в виде доверительных интервалов.

Сравнительный анализ качественных переменных включал построение таблиц сопряженности 2×2 и оценку с помощью критерия Фишера или χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты исследования

Всего за 3 года в Алтайском крае родилось 69 детей с ХА: 22 — в 2017 г., 29 — в 2018 г. и 18 — в 2019 г.

Ретроспективный анализ показал, что большинство детей с постнатально установленными ХА имели синдром Дауна (47, XX+21, 47, XY+21) — 63 (91,3±6,6%) ребенка. Существенно реже выявлялись синдром Эдвардса (47, XX+18, 47, XY±18) — у 2 (2,9±0,5%) детей, синдром Патау (47, XY+13) — у 1 (1,4±0,3%) и другие ХА — у 3 (4,3±0,6%).

Среди всех родившихся детей с ХА девочек было в 1,7 раза больше, чем мальчиков: 62,3±1,4% и 37,7±1,4% соответственно (p=0,001). Сочетание хромосомной па-

тологии и ВПР выявлено у 12 (17,4±1,2%) детей, из них у 50,0±6,1% отмечены врожденные пороки сердца (преобладают атриовентрикулярные септальные дефекты), на втором месте были пороки мочевыделительной системы — у 25,0±3,7%, пороки опорно-двигательной системы — у 8,3±2,7%, пороки ЖКТ — у 8,3±2,7%, пороки ЦНС — у 8,3±2,7%.

Возраст женщин, родивших детей с постнатально установленной хромосомной патологией, составил 35,0±2,3 года. При этом в 4,3% случаев возраст матери на момент рождения ребенка был 19–25 лет (в среднем 21,3±2,1 года), в 40,6% случаев — 26–34 года (в среднем 31,2±2,6 года). При этом каждая вторая женщина (55,1%) была старше 35 лет (средний возраст 39,0±2,1 года).

Анализ показал, что у 14 (20,3±1,1%) женщин отсутствовали эхографические маркеры ХА, ВПР, отклонения в биохимических показателях, поэтому пренатальная консультация генетика не проводилась. В 79,7±1,1% случаев имелись пренатальные маркеры ХА. Среди всех пренатальных факторов риска у 23,6±1,5% женщин присутствовали эхографические маркеры хромосомной патологии плода при первом и втором УЗ-скринингах, у 21,8±1,5% — ВПР и у 40,0±1,7% — отклонения в биохимических маркерах I или II триместра, при этом в 14,5±1,3% случаев имелось сочетание эхо- и биохимических маркеров.

Среди обследованных женщин у каждой третьей (34,5%) при втором УЗ-скрининге (19,0–21,6 нед.) выявлялись два и более эхографических маркеров хромосомной патологии плода, такие как гипоплазия костей носа, вентрикуломегалия, пиелоэктазия, гиперэхогенный фокус в левом желудочке сердца, единственная артерия пуповины и др. ВПР, выявленные антенатально, наиболее часто ассоциированные с хромосомной патологией плода, также являлись показанием к проведению инвазивных методов обследования у 21,8% женщин. В отличие от эхомаркеров II триместра изолированные эхографические маркеры I триместра имели меньшую прогностическую значимость и обнаруживались у 7,3% женщин. Биохимические маркеры I триместра показали свою чувствительность у 14,5% женщин, маркеры II триместра были изменены в 21,8% случаев (табл. 1).

Автоматизированная оценка риска хромосомной патологии плода показала, что высокий индивидуальный риск (Astraia, PRISCA) имели 43,5±1,4% женщин, средний риск — 18,8±1,1%, ВПР (наиболее часто ассоциированные с ХА) — 17,4±1,1%, следовательно, все эти пациентки нуждались в проведении пренатальной инвазивной диагностики, за исключением 20,3±1,1% женщин, у которых отсутствовали эхо- и биохимические маркеры ХА.

Необходимо отметить, что из всех женщин у каждой пятой (20,3±1,1%) был пропущен ранний пренатальный скрининг в связи с поздней явкой в женскую консультацию. Ретроспективный анализ медицинской документации показал, что по результатам медико-генетического консультирования каждой второй беременной (38–55,1±1,4%) рекомендовано проведение инвазивной пренатальной диагностики с целью пренатального кариотипирования. Все пациентки отказались от инвазивных манипуляций и оформили информированный отказ. Восьми (14,5%) беременным в связи с выявленными ВПР предлагалось прерывание беременности по медицинским показаниям со стороны плода, но от них также получен информированный отказ.

Таблица 1. Пренатальные факторы риска у женщин с постнатально диагностированными ХА у детей

Table 1. Prenatal risk factors in mothers who gave birth to children with chromosomal aberrations diagnosed postnatally

Фактор риска ХА Risk factor of chromosomal aberrations	**Количество пациенток** Number of women
Два и более УЗ-маркера ХА при 1-м скрининге (11,0—13,6 нед.) Two or more sonographic markers at the 1st screening (weeks 11.0—13.6)	4 (7,3±0,9%)
Два и более УЗ-маркера ХА при 2-м скрининге (19,0—21,6 нед.) Two or more sonographic markers at the 2nd screening (weeks 19.0—21.6)	19 (34,5±1,7%)
Врожденные пороки развития Congenital anomalies	12 (21,8±1,5%)
Изменения биохимических маркеров I триместра (PAPP-A, β-ХГЧ) Changes in biochemical markers of the 1st trimester (PAPP-A, β-hCG)	8 (14,5±1,3%)
Биохимические маркеры II триместра (АФП, ХГЧ, эстриол) Biochemical markers of the 2nd trimester (AFP, hCG, estriol)	12 (21,8±1,5%)

Обсуждение

Проведение массового раннего пренатального скрининга в 11,0–13,6 нед. с использованием автоматизированного расчета индивидуального риска ХА с помощью программного модуля Фонда медицины плода показывает очень хорошие результаты и позволяет выявить женщин с высоким и средним риском хромосомной патологии плода, с последующим дообследованием и уточнением диагноза с помощью инвазивных методов [5]. В настоящее время всеобщие усилия врачей — генетиков, акушеров-гинекологов, врачей функциональной диагностики направлены на как можно более полное выявление плодов с ХА в 11,0–13,6 нед., в среднем этот показатель сейчас составляет 72,1% с некоторыми различиями на региональном уровне [6]. В то же время в нашей стране для оценки пренатального риска ХА у плода в основном используются эхографические и биохимические маркеры II триместра [6, 7]. В нашем исследовании, проведенном ретроспективно, уже по факту постнатально диагностированных ХА, установлено, что у каждой пятой женщины отсутствовали эхо- и биохимические маркеры ХА I и II триместров, у 20,3% женщин не проведен ранний пренатальный скрининг из-за поздней явки. В этой связи можно утверждать, что наибольшей эффективностью в группе с постнатально выявленными хромосомными синдромами у детей обладают маркеры II триместра, как эхографические, так и биохимические. Каждой второй женщине (55,1%) предлагалась инвазивная пренатальная диагностика для исследования кариотипа плода, но пациентки категорически отказались. Полученные нами в ходе практической работы и настоящего исследования данные о причинах отказа от обследования согласуются с выводами других авторов. Основной причиной отказа является страх осложнений инвазивной процедуры, некоторые пациентки не могли объяснить причины отказа или высказывали решимость родить ребенка, несмотря на риск.

При этом нами, как и другими авторами [8], была четко установлена зависимость решения женщин от определенных установок врача-генетика, проводящего консультирование. Коммуникация врача и пациентки при консультировании по поводу высокого риска ХА у плода требует определенной формы представления информации, в зависимости от социальных, моральных, религиозных установок конкретных женщин, при сохранении определенной нейтральности врача [8].

Перспективным неинвазивным методом более точного определения пренатального риска ХА в государственных учреждениях медико-генетического консультирования является неинвазивный пренатальный тест, который позволяет уменьшить количество инвазивных процедур и повысить эффективность пренатальной диагностики хромосомной патологии.

Заключение

Соблюдение срока проведения оценки пренатального развития плода с использованием автоматизированного расчета индивидуального риска хромосомной патологии позволяет своевременно выявить группу высокого риска и провести необходимые диагностические мероприятия для уточнения диагноза и дальнейшей тактики ведения пациентки. Ретроспективный анализ пренатальных факторов риска у детей с постнатально выявленной хромосомной патологией показал важность и необходимость своевременной дополнительной оценки эхографических и биохимических маркеров II триместра, недирективность медико-генетического консультирования. Четкое соблюдение технологии антенатального обследования позволит своевременно установить диагноз, предоставляя семье право решать вопрос о целесообразности пролонгирования беременности.

Литература

1. Николаева Ю.З., Криволапов О.В., Бортновская Н.П. и др. Пренатальная диагностика хромосомной патологии плода. Проблемы здоровья и экологии. 2005;2(4):65–69.
2. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. М.: Росстат; 2019.
3. Вафин А.Ю., Игнашина Е.Г. Ранняя диагностика врожденной патологии как значимый резерв снижения заболеваемости и смертности населения (опыт Республики Татарстан). Вестник современной клинической медицины. 2016;9(2):104–109. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9 (2).104-109.
4. Николаидес К. Ультразвуковое исследование в 11–13^{+6} недель беременности. Пер. с англ. СПб.: Петрополис; 2007.
5. Абусева А.В., Терегулова Л.Е., Вафина З.И. и др. Пренатальная диагностика хромосомных аномалий у плодов, вошедших в группу среднего и низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра по модулю FMF. Практическая медицина. 2014;3(79):112–117.
6. Жученко Л.А., Андреева Е.Н., Голошубов П.А. и др. Пренатальные маркеры частых хромосомных синдромов. Оценка прогностической значимости. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;6:47–53. DOI: 10.17116/rosakush201616647-53.
7. Медведев М.В., Алтынник Н.А. и участники мультицентрового исследования. Мультицентровое исследование «Дородовая диагностика синдрома Дауна в России в 2005–2015 гг.». II. Эхографические маркеры. Пренатальная диагностика. 2018;17(3):203–210. DOI: 10.21516/2413-1458-2018-17-3-203-210.
8. Жученко Л.А., Голошубов П.А., Ижевская В.Л. Анализ причин отказов беременных с высоким риском хромосомной патологии у плода от инвазивной пренатальной диагностики. Медицинская генетика. 2017;16(9):10–15.

References

1. Nikolaeva Ju.Z., Krivolapov O.V., Bortnovskaja N.P. et al. Prenatal diagnostic of chromosomal pathology. Problems of health and ecology. 2005;2(4):65–69 (in Russ.).
2. Healthcare in Russia. 2019. Statistical collection. M.: Rosstat; 2019 (in Russ.).
3. Vafin A. Ju., Ignashina E.G. Early diagnosis of congenital pathology as a significant reserve of decrease in incidence and mortality of the population (experience of the Republic of Tatarstan). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016;9(2):104–109 (in Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2016.9 (2).104-109.
4. Nicolaides K.H. Ultrasound examination at 11–13^{+6} weeks of pregnancy. Translation from English. SPb.: Petropolis; 2007 (in Russ.).
5. Abuseva A.V., Teregulova L.E., Vafina Z.I. et al. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses included in the medium and low risk based on the results of the combined first-trimester prenatal screening using FMF. Practical medicine. 2014;3(79):112–117 (in Russ.).
6. Zhuchenko L.A., Andreeva E.N., Goloshubov P.A. et al. Prenatal markers for common chromosomal syndromes. Estimation of prognostic value. Russian Bulletin of Obstetrics-Gynecologist. 2016;6:47–53 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616647-53.
7. Medvedev M.V., Altynnik N.A. and participants in a multicenter study. Multicenter study "Prenatal diagnosis of Down syndrome in Russia in 2005–2015." II. Echographic markers Prenatal diagnosis. 2018;17(3):203–210 (in Russ.). DOI: 10.21516/2413-1458-2018-17-3-203-210.
8. Zhuchenko L.A., Goloshubov P.A., Izhevskaya V.L. Analysis of the causes of rejection of pregnant women at risk of chromosomal abnormalities in the fetus from invasive prenatal diagnosis. Medical Genetics. 2017;16(9):10–15 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Дударева Юлия Алексеевна — *д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; 656038, Россия, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40; ORCID iD 0000-0002-9233-7545.*
Шипилов Александр Александрович — *врач-генетик отделения лучевой и функциональной диагностики (пренатальной диагностики) КГБУЗ «АККПЦ»; 656045, Россия, г. Барнаул, ул. Фомина, д. 154; ORCID iD 0000-0001-8614-1725.*
Контактная информация: *Дударева Юлия Алексеевна, e-mail: iuliadudareva@yandex.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *07.10.2020, поступила* **после рецензирования** *30.10.2020,* **принята в печать** *24.11.2020.*

ABOUT THE AUTHORS:
Yuliya A. Dudareva — *Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Ophthalmology with the Course of the Additional Professional Education, Altay State Medical University; 40, Lenin str., Barnaul, 656038, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9233-7545.*
Aleksandr A. Shipilov — *geneticist of the Department of Radiological & Functional Diagnostics, Altay Regional Clinical Perinatal Center; 154, Fomin str., Barnaul, 656045, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8614-1725.*

Contact information: *Yuliya A. Dudareva, e-mail: iuliadudareva@yandex.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *07.10.2020,* **revised** *30.10.2020,* **accepted** *24.11.2020.*